

<p>02698X/02 B02 MICROBIAL CHEM RES INST 25.01.74-JA-010092 (11.08.75) A61k C07d Isoflavone derivs - prepd from iretol and 3-benzoyloxy-4-methoxyphenyl acetonitrile</p>	<p>ZAID 25.01.74 *J5 0101-360</p>	<p>B6-A1, B12-G1.</p>	<p>2</p>	<p>8e</p>
<p>5, 7, 3'-Trihydroxy-6, 4'-dimethoxyisoflavone (I) and 5, 7, 3'-trihydroxy-8, 4'-dimethoxyisoflavone (II) are prepd. by reaction of iretol (III) with 3-benzoyloxy-4-methoxyphenyl-acetonitrile (IV) in the presence of Lewis acid catalyst, condensation of resulting 2, 4, 6, 3'-tetrahydroxy-3, 4'-di-methoxydeoxybenzoin (V) with ClCOCO₂Et, hydrolysis of the resulting mixt. of 5, 7, 3'-trihydroxy-6, 4'-dimethoxy-2-carboethoxyisoflavone (VI) and 5, 7, 3'-trihydroxy-8, 4'-dimethoxy-2-carboethoxyisoflavone (VII), and ecarboxylation. (I) and (II) inhibit catechol-O-methyltransferase.</p>	<div data-bbox="495 625 980 1539"> <p>(I): R¹ = H, R² = OMe (II): R¹ = OMe, R² = H</p> </div> <p>Thus, HCl was introduced to a mixt. of (III) 1.5, (IV) 3.0, and ZnCl₂ 2 g in Et₂O at room temp. and the reaction product heated in H₂O 1 hr. to give 50% (V). Stirring 1.5 g (V) in C₂H₅N with 3.6 g ClCOCO₂Et 20 hr. at room temp. to give 519 mg a mixt. of (VI) and (VII). The mixt. (319 mg) in EtOH was refluxed 5% aq. Na₂CO₃ 10 min. and the reaction product heated 7 min. at 280-310°C and 4 mm Hg to give 290 mg a sublimate giving (I) and (II).</p>			



(2000円)

特

許

願

第

号

昭和49年1月25日

特許庁長官殿

1. 発明の名称 新規イソフラボン誘導体の製造法

2. 発明者 住所 東京都練馬区豊玉北4丁目2番23号

氏名 徳 久 茂 夫 外3名

3. 特許出願人 住所 東京都品川区上大崎3丁目14番23号

名称 財団法人振生協化学研究所

代表者 市 川 雄 二

4. 代理人

住所 〒105 東京都港区西新橋1丁目2番9号

三井物産館内 電話(591)0261番

(2400) 氏名 金 丸 義 男 外4名

49-010092

明 細 書

1. 発明の名称

新規イソフラボン誘導体の製造法

2. 特許請求の範囲

イレートルと3-ベンジルオキシ-4-メトキシフェニルアセトニトリルをルイス酸触媒の存在下に反応させ2, 4, 6, 3-テトラヒドロキシ-3, 4'-ジメトキシデオキシベンゾインを生成し、ついでこれにエチルクロルグリオキサレートを縮合して5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボンと5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボンとの混合物を得た後、これら化合物を加水分解ついで脱炭酸させることを特徴とする、5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボンおよび5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボンの製造法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は空速活性を有する新規化合物の製造法

① 日本国特許庁

公開特許公報

① 特開昭 50-101360

③ 公開日 昭50.(1975) 8.11

② 特願昭 49-10092

② 出願日 昭49.(1974) 1.25

審査請求 未請求 (全5頁)

庁内整理番号

6910 44

7169 44

⑤ 日本分類

16 E21

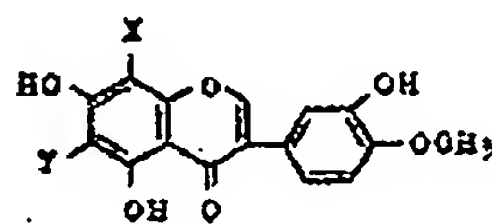
30 B0

⑤ Int. Cl?

C07D311/36H

A61K 31/35

に關するものである。特に下記の一般式(1)式で示される新規化合物5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物1)および5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物2)の製造法に關するものである。



(1)

化合物1: X = H, Y = OCH₃

化合物2: X = OCH₃, Y = H

上記構造式で示されるイソフラボン誘導体は本発明者らが日本国寄附金を微生物代謝産物中に求めるという一連のスクリーニングの過程においてアクチノマイセス・ロゼオルス(Actinomyces roseolus)の培養液および菌体から見出したものでカテコール-コ-メチルトランスフェラーゼ(COMT)を著しく阻害する興味ある物質である。

すなわちCOMTの阻害剤は外部より注入されたアドレナリン、ノルアドレナリン等の消失速度を遅らせ、アドレナリン、ノルアドレナリンによる血圧上昇の延長及び増強作用を有する事が報告され、又この阻害剤には内在のカテコールアミン類の減少によつて起るとされているうつ病などの病気の治療剤となる可能性が考えられる。さらに分裂病の原因は種々いわれているがその一つに生体アミンの異常メタル化物(カテコールアミン、セロトニンのメタル化物)が脳内に産生することが原因であると云う仮説があり、特に分裂病等における幻覚症状の発現はカテコールアミン類の異常メタル化物によつて起ると云われている(文献、H.E. Himwich ら、Amines and Schizophrenia, 1967年, Pergamon Press, Oxford)。そこでCOMTの阻害剤は分裂病及びその幻覚症状の治療剤としての可能性が考えられる。またイソフラボン類の抗凝血作用が村田、他によつて報告され(Agr. Biol. Chem. Vol. 32, No. 6, 740~746, 1968)、さらにコレステロールの付着

-3-

があるばかりでなく生産能率も著しく低いものである。すなわち本発明者らはこの種化合物を入手容易な化合物から有機合成的に製造する方法を確立すべく鋭意検討した結果、ここにかかる生体活性を有する上記イソフラボン化合物の合成法の開発に成功した。

即ち本発明はイレトール(化合物3)と3-ベンジルオキシ-4-メトキシフエニルアセトニトリル(化合物4)とをルイス酸触媒の存在下にフリーデルクラフト反応させ2, 4, 6, 8'-トリヒドロキシ-3, 4'-ジメトキシダオキシベンゾイン(化合物5)を生成し、ついでこれにニサルトホルトリオボザレートを縮合させ、これと同時に閉環反応を起させることにより5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボン(化合物6)および5, 7, 8'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボン(化合物7)の混合物を得た後、ついで該化合物6および7のエステル基を加水分解して5, 7, 8'-トリヒドロ

-5-

特開 昭50-101380

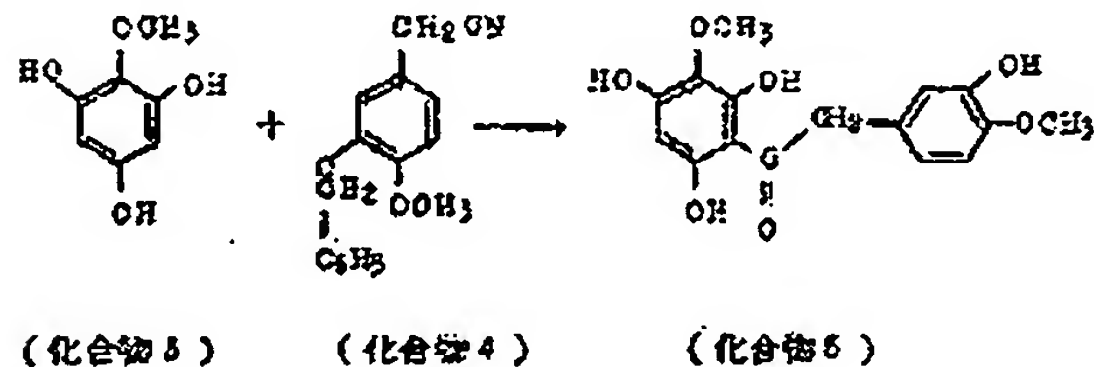
を防ぐ事がモールズ、モローらによつて報告されている(G.W. Moersch ら、J. Med. Chem. 10 (2), 154~158, 1967)、また本発明者らは先にドーパ脱炭酸酵素阻害を化合物1および2について検討し、著しい阻害効果があることを確認し、高血圧自然発症ラットに投与した時、その血圧を降下させる事を発見した。これらの事より化合物1および2が高血圧症及び動脈硬化症などの病気の治療剤としての可能性又パーキンソンニスムス症のドーパでの治療に際して経路薬となり得る可能性などが期待される(A. Pletscher: Abstracts, Fourth International Meeting of the International Society for Neurochemistry (Tokyo) p. 184 (1973); 及び M.D. Muentor ら、同誌 p. 109 (1973))。

さらに本発明者らは化合物1がヒスタジン脱炭酸酵素を阻害する事を発見しているがこの事は人の気管及びアレルギー症の治療剤としての可能性も考えられる。しかしながら天然から得られる上記一般式(1)のイソフラボン化合物は生産量に限り

-4-

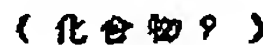
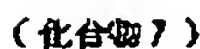
キシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボキシイソフラボン(化合物8)および5, 7, 8'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシ-2-カルボキシイソフラボン(化合物9)を生成し、これら化合物8および9を脱炭酸させることを特徴とする新規生体活性イソフラボン化合物、5, 7, 8'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物1)および5, 7, 8'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物2)の製造法を提供するものである。

本発明の方法を反応式で示せば次の通りである。



-550-

-6-



- 8 -

- 2 -

水衝液を用いて反応系が均一系となるようにアルコール、アセトンなどが好ましく用いられる。反応温度は10~100℃で反応速度を促進するためおよび生成物が安定なことから加熱下に反応を実施することが好ましい。かくしてほぼ定量的に加水分解されて遊離カルボン酸の形の化合物8および9の混合物が得られるが、この段階で分離精製することなく次の脱炭酸を行なう。この脱炭酸はカルボン酸化合物8および9の混合物を減圧下に高温で加熱処理することにより行ひのが好ましい。脱炭酸温度は200~400℃好ましくは250~350℃である。反応時間は生成物の安定性から短時間で処理することが好ましく、通常5~30分である。またこの脱炭酸工程では通常の脱炭酸触媒例えばハロゲン化銅などを適宜用いて行なうこともできる。かくして得られた生成物は昇華した状態であるがこれをクロマトグラフィーの手段により分離精製され、本発明の目的の新規イソフラボン化合物1および2が採取される。かくして得られた合感イソフラボンとしての化合物1および

2は天然から得られたものと同一の生理活性を有している。以下実施例について説明する。

実施例1

(a) 2, 4, 6, 5'-テトラヒドロキシ-3, 4'-ジメトキシデオキシベンゾイン(化合物3)の合成

1-エトール(化合物3) 1.5g, ニトリル(化合物4) 3.0gを乾燥エチルエーテル50mlに溶かし、塩化亜鉛2gを加え100mlナス型フラスコ中、室温で攪拌しつつ塩酸ガスを吹き込む。エーテル層を除き暗赤色の下層を乾燥エーテルで数回洗剤する。その後水100mlを加え温水浴上で1時間加熱し、冷却する。これをエチルエーテル(100ml×3)で抽出する。このエーテル溶液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると油状の残渣2.5gが得られる。これをMerk, Kieselgel 60(120~230メッシュ)を充填剤としてクラムマトグラフィーによつて分離精製した。溶融溶媒としてエーテルを用い、最初の200mlからは未知混合物600mgを得る。次の500mlからは薄層クロマトグラフィー上で単一のスポット

-11-

(120~230メッシュ)を充填剤としてクラムマトグラフィーを行つた。(溶媒はエーテル/ベンゼン/酢酸1/4/0.1を2.4用いた。)

最初の650mlからは、三つの未知化合物の混合物を210mg, 次の500mlから薄層上で単一のスポットを示す油状物質5.9mgを得た。これは、次に示すNMRデータより2-カルボエトキシイソフラボン異性体の化合物6と7の混合物である事がわかつた。

NMR

(溶媒DMSO-D₆ TMS内部標準)

2-カルボエトキシのメチル、9.00が中央のc($J=8\text{Hz}$)

2-カルボエトキシのメチル、9.02が中央のc($J=8\text{Hz}$)

面積比は(9.00)1:(9.02)3, である。

(b) 5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物1)ならびに5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボン(化合物2)の合成。

特開昭50-101360(4)

を示す油状物質として所期化合物を1.6gを得た。

収率50% (1-エトール換算)

NMRスペクトル(溶媒, CDCl₃とアセトン, TMS内部標準)

6.26, 8, 3H(-OCH₃)

6.16, 8, 6H(-OCH₃)

4.88, 0, 1H(0-5, H)

3.10~3.33m, 3H(0-2', 5', 6'H)

(c) 5, 7, 3'-トリヒドロキシ-6, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボン(化合物6)ならびに5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシ-2-カルボエトキシイソフラボン(化合物7)の合成

前記の(a)工程で得たデオキシベンゾイン(化合物5) 1.5g, エチルクロログリオキサレート3.6gをピリジン20mlに溶かし、攪拌しつつ室温に20時間放置する。その後酢酸エチル100mlを加え溶液を分液漏斗に移し、5分塩酸水溶液、水で順次洗浄し、芒硝で乾燥後酢酸を留去すると残渣1.6gを得る。これをMerk, Kieselgel 60

-12-

前記の(b)工程で得た2-カルボエトキシイソフラボン(化合物6及び7)の混合物31.9mgを、5%-炭酸ナトリウム水溶液9mlとエチルアルコール10mlに溶かし50mlナス型フラスコ中で、攪拌しつつ10分間加熱還流する。冷却後溶液を濃硫酸で中和し酢酸エチル50mlを加え分液漏斗へ移し溶液を水洗する。芒硝乾燥後酢酸を留去して褐色の残渣300mgを得る。これはカルボン酸(8)と(9)の混合物である。これを更に精製せず昇華装置へ移し減圧下(4mmHg)280°~310°で脱炭酸する。反応終了まで7分間を要する。昇華物290mgをWakogel B-5Fによる薄層クロマトグラフィーで分離精製した。

展開溶媒としてCHCl₃/MeOH, 100/1の混合溶媒を用い、4回展開して下記の2つの生成物を得た。極性の低い生成物は化合物(8), mp, 175°~177°である。

アセトン、n-ヘキサンより再結晶して黄色の結晶11mgが得られた。

これらのUV, IR, NMR, 質量の各スペクトルデ

-13-

-552-

-14-

ータならびに mp. は天然の 5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボンのそれ等と一致する。

極性の高い生成物は化合物(2) mp. 199° ~ 200° である。ベンゼンより再結晶して黄色い結晶 28 mg が得られた。これの UV, IR, NMR, 質量のスペクトルならびに mp. は天然の 5, 7, 3'-トリヒドロキシ-8, 4'-ジメトキシイソフラボンのそれ等と一致した。

未変カルボン酸誘導体が 140 mg 回収された。

特開 昭50-101360(5)

5. 添付書類の目録

(1) 明 類 書	1 通
(2) 函 件 書	1 通
(3) 委 任 状	1 通
(4) 願 書 刷 本	1 通

6. 前記以外の発明者、代理人

(1) 発 明 者

住 所 北海道札幌市南区真駒内曙町1丁目1番1号
 氏 名 杉 野 自 彦
 住 所 北海道札幌市中央区北2条西20丁目2番地
 氏 名 正 条 寛
 住 所 東京都品川区東五反田5丁目1番11号
 ニューフジマンション702A
 氏 名 竹 内 昌 雄

(2) 代 理 人

住 所 東京都港区西新橋1丁目2番9号
 三井物産館内

氏 名 朝 内 忠 夫
 同 所 八 木 田 茂
 同 所 浜 野 孝 雄
 同 所 森 田 哲 二

昭 56 4. 14 発行

特許法第17条の2の規定による補正の掲載

昭和 49 年特許願第 10092 号(特開昭
50-101360号 昭和 50 年 8 月 11 日
発行公開特許公報 50-1014号掲載) につ
いては特許法第17条の2の規定による補正があつ
たので下記のとおり掲載する。

Int.Cl.	特許 公開	庁内整理番号
C07D311/36		7169 4C
11 A61K 31/35		6408 4C

手続補正書(自発)

昭和 56 年 3 月 22 日

特許庁長官 殿

1. 事件の表示

昭和 49 年特許願 第 10092 号

2. 発明の名称

新規イソフラボン誘導体の製造法

3. 補正をする者

特許代理人 特許代理人

住所 東京都品川区上大崎3丁目14番23号

名称 財団法人発酵物化学研究会

4. 代理人

〒105 住所 東京都港区新橋1丁目1番15号
物産ビル別館 電話(351)0261

(6645) 氏名 八木田 茂

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

- (1) 明細書第2頁下から第2行の「メナルトラ
ンスフェラーゼ」を「メナルトランスフェラ
ーゼ」と補正する。
- (2) 同書第3頁第14行の「HE」を「H. E」と
補正する。
- (3) 同書第10頁第10行～11行の「好まし
い」を「好ましい。」と補正する。
- (4) 同書第12頁第5行の「6.20」を「
6.20」と補正する。
- (5) 同書第13頁第2行の「行つた」を「行な
つた」と補正する。
- (6) 同書第13頁第11行の「蒸餾」を「蒸留」と
補正する。
- (7) 同書第13頁第12行の「9.00」を「
9.00」と補正する。